

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт)

Балабанова Р.М.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартроз (ОА) является хроническим медленно прогрессирующим воспалительным заболеванием, в патогенезе которого большая роль отводится иммунным нарушениям — увеличению синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α), активирующих катаболические процессы не только в хрящевой ткани, но и в субхондральной кости и других структурах сустава. В качестве симптом-модифицирующей терапии, блокирующей образование простагландинов, рекомендуется прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Выбор медленно действующих симптоматических препаратов достаточно широк. Одним из них является диацереин. Автор оценила эффективность и безопасность диацереина в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов за 7-летний период. Представлен собственный опыт использования препарата.

Ключевые слова: остеоартроз; нестероидные противовоспалительные препараты; диацереин.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ. Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт). Современная ревматология. 2015;9(3):30–32.

Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience)

Balabanova R.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;

Osteoarthritis is (OA) is a chronic slowly progressive inflammatory disease, in the pathogenesis of which a large role is assigned to immune disorders: increased synthesis of proinflammatory cytokines (interleukin 1, tumor necrosis factor- α) that activate catabolic processes not only in cartilaginous tissue, but also in subchondral bone and other joint structures. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are recommended to be used as symptom-modifying agents that block the production of prostaglandins. The choice of slowly symptomatic drugs is rather wide. Diacerein is one of them. The author has evaluated the efficacy and safety of diacerein in the treatment of knee and hip OA over a period of 7 years. She also presents her own experience in using the drug.

Keywords: osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; diacerein.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova R.M. Use of diacerein for the treatment of large joint osteoarthritis (A review of literature and the author's own experience). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):30–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-30-32>

Остеоартроз (ОА) — одно из наиболее распространенных заболеваний в популяции, особенно среди лиц старшей возрастной группы, являющееся частой причиной временной нетрудоспособности и инвалидности.

ОА развивается в хрящевой ткани вследствие нарушения в ней анаболических и катаболических процессов. Данные последних лет свидетельствуют о том, что ОА начинается под влиянием хронического воспаления в субхондральной кости, синовиальной оболочке и связочном аппарате. Воспаление в этих структурах приводит к развитию синовита, остита, энтезита, что в итоге завершается формированием остеофитов и деструкцией суставной поверхности [1, 2]. Особую роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины — интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли α

(ФНО α), уровень которых повышен в синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще у больных ОА. В хондроцитах эти цитокины активируют синтез протеаз, особенно металлопротеиназ (ММП), а также снижают синтез коллагена II и IX типов, протеогликанов, тканевого ингибитора ММП, стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще. ИЛ1 β стимулирует синтез и других провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ6, ИЛ8. Применение в эксперименте антител к ИЛ1 предупреждало хрящевую и костную деструкцию при ОА, а антител к ФНО α уменьшало выраженность синовита. В процессах воспаления при ОА принимают участие и такие медиаторы, как простагландины, образующиеся в процессе метаболизма арахид-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

доновой кислоты. Следствием этих процессов являются болевой синдром, нарушение функции, ухудшение качества жизни пациентов вплоть до потери трудоспособности и необходимости эндопротезирования пораженного сустава.

Диагноз ОА, несмотря на внедрение в медицинскую практику сонографии суставов, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, часто устанавливают уже в поздних стадиях болезни из-за отсутствия боли, которая является основной причиной обращения пациента к врачу.

Лечение ОА до настоящего времени остается сложной проблемой, основанной на комплексном индивидуальном подходе в зависимости от локализации и распространенности ОА, выраженности клинических проявлений, деструкции сустава, функциональной активности пациента, наличия у него сопутствующих заболеваний [3]. При этом ряд факторов, оказывающих отрицательное воздействие на хрящ, могут быть устранены самим пациентом. Это касается снижения массы тела, увеличения физической активности, уменьшения нагрузки на проблемные суставы.

Первоочередной целью лечения ОА является уменьшение или купирование боли, что приводит к улучшению функции сустава и качества жизни пациента. Анальгетический эффект достигается приемом быстродействующих симптоматических средств, к которым относятся парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При выборе НПВП у пожилых больных необходимо учитывать особенности его фармакодинамики, совместимость с препаратами, используемыми для лечения сопутствующих заболеваний, безопасность в плане возникновения нежелательных реакций (НР), а также влияние на хрящ [4, 5].

Более глубокое понимание последовательности процессов, лежащих в основе ОА, позволило определить новые важные точки приложения патогенетической терапии. В последние годы особое внимание уделяется ИЛ1 β , играющему важную роль в патогенезе ОА. Ингибирующее действие на выработку и активность ИЛ1 β оказывает диацереин, являющийся ацетилированной формой реина.

Фармакокинетика препарата хорошо изучена. Рекомендуются прием 50 мг диацереина 2 раза в день во время еды, что повышает его абсорбцию примерно на 24%. Уменьшение суточной дозы препарата необходимо лишь при тяжелых нарушениях функции почек (клиренс креатинина 10–30 мл/мин).

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в подавлении синтеза ИЛ1 и экспрессии рецепторов к этому цитокину на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к его действию. Препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора ИЛ1, что приводит к блокаде «нисходящего сигнального пути».

Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NF κ B в ядро, снижая этим экспрессию NF κ B-зависимых генов, в том числе и ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов – ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, оксида азота и ММП, вызывающих усиленное разрушение компонентом хрящевого матрикса. Реин блокирует и «восходящий» путь передачи сигнала с участием киназ (MEK/ERK), особенно в условиях гипоксии хондроцитов.

Проанаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста

β 1 и β 2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. Выявлено также его свойство увеличивать синтез гиалуроната синовиальными клетками [6, 7]. В эксперименте показано позитивное действие диацереина и его метаболита на развитие сахарного диабета 1-го типа [8].

К настоящему времени проведено большое число исследований, подтвердивших клиническую эффективность диацереина. Важным преимуществом диацереина является наличие эффекта «последствия» [9–12].

Среди НР описаны диарея, гастралгии [13]. У небольшого числа пациентов отмечено изменение окраски мочи. Отечественные ревматологи хорошо знакомы с этим препаратом и активно используют его для лечения ОА [14, 15]. Имеющиеся в литературе сообщения касаются рандомизированных клинических исследований эффективности и переносимости диацереина, длительностью от 4 нед до 3 лет.

Мы хотим представить личный опыт применения этого препарата в качестве основного в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов на протяжении 7 лет.

Больная Н., диагноз: ОА генерализованный первичный, двусторонний гонартроз, стадия II по Келлгрену, двусторонний коксартроз, стадия II по Келлгрену.

В возрасте 60 лет начали беспокоить «стартовая» боль в коленных суставах, незначительная скованность в суставах в утренние часы. При рентгенологическом исследовании диагностированы двусторонний гонартроз II стадии по Келлгрену, коксартроз II–III стадии. При сонографии коленных суставов выявлены сужение суставной щели больше справа, киста Бейкера справа, уменьшение хрящевой пластинки до 0,9–1,1 мм. При УЗИ тазобедренных суставов отмечены сужение суставной щели больше слева, множественные остеофиты, отек мягких тканей в проекции больших вертелов. Лабораторные показатели в норме. Начата терапия хондроитина сульфатом 3-месячными курсами, при усилении боли добавляли короткие курсы НПВП (нимесулид* 200 мг/сут), локально – гель нимесулида**.

В 2008 г. после незначительной травмы правого коленного сустава развился отек, усилилась боль при движении, в лабораторных анализах отмечено повышение СОЭ до 38 мм/ч. Проведен курс локальной терапии НПВП, принято решение перейти на прием диацереина***. Воспалительная активность быстро снизилась. В течение 2 лет больная принимала препарат 3-месячными курсами по 50 мг 2 раза в день с перерывами в 2 мес, в последующем доза препарата снижалась до 50 мг/сут. Пациентка принимает диацереин до настоящего времени. Лабораторные показатели остаются в норме. При рентгенологическом исследовании (2014 г.) в коленных суставах отрицательной динамики не отмечено, в тазобедренных суставах – некоторое сужение суставной щели, структура головок не изменена, небольшие остеофиты крыш вертлужных впадин.

Таким образом, опыт длительного (в течение 7 лет) лечения ОА крупных суставов препаратом диацереин свидетельствует о его клиническом и структурно-модифицирующем эффекте (отсутствие прогрессирования гонартроза по данным рентгенографии) и хорошей переносимости.

* Нимулид, эксклюзивный поставщик – ЗАО «Корал-Мед».

** Нимулид трансдермальный гель, эксклюзивный поставщик – ЗАО «Корал-Мед».

*** Артрокер, эксклюзивный поставщик – Микро Лабт ЛТД.

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
2. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Nov;6(11):625–35. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
3. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465–74.
4. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411–20.
5. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006 Jul;27(14):1657–63. Epub 2006 May 26.
6. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, et al. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1 and TNF- α system in human osteoarthritis synovium and chondrocytes. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):753–62.
7. Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, Martel-Pelletier J. Diacerhein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Mar-Apr;21(2):171–7.
8. Malaguti C, Vilella CA, Vieira KP, et al. Diacerhein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice. *Int Immunopharmacol*. 2008 Jun;8(6):782–91. doi: 10.1016/j.intimp.2008.01.020. Epub 2008 Feb 20.
9. Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):4055–64.
10. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1899–906.
11. Leeb BF, Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartilage*. 2005;13(Suppl.A):68.
12. Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2539–47.
13. Каратеев АЕ. Достоинства и недостатки диацереина. Современная ревматология. 2014;8(4):90–5. [Karateev AE. Diacerhein: Advantages and disadvantages. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):90–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-90-95>
14. Витвицкая КБ, Калягин АН, Стельмах ЮЛ и др. Оценка эффективности диацереина (артрокреа) у больных остеоартрозом различной локализации. Тезисы VII Всероссийской конференции ревматологов. Владимир; 2012. [Vitvitskaya KB, Kalyagin AN, Stel'makh YuL, et al. Evaluation of the effectiveness of diacerhein (artrocara) in patients with osteoarthritis of different localization. Abstracts of the VII all-Russian conference of rheumatologists. Vladimir; 2012. (In Russ.)].
15. Заигрова НК. Оценка эффективности препарата артрокреа при остеоартрозе коленных суставов. Современная ревматология. 2013;7(4):23–5. [Zaigrova NK. Evaluation of the efficacy of arthrocare for knee osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(4):23–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2434>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.